

## DD66175

**Patent number:** DD66175  
**Publication date:** 0000-00-00  
**Inventor:**  
**Applicant:**  
**Classification:**  
**- international:**  
**- european:**  
**Application number:** DDD66175 00000000  
**Priority number(s):**

**Report a data error here**

Abstract not available for DD66175

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 22. III. 1968 (WP 12 p / 131 014)

Priorität: —

Ausgabetag: 05. IV. 1969

Kl.: 12 p, 2

IPK.: C 07 d

DK.:

Erfinder zugleich Inhaber:

Dipl.-Chem. Dr. Heinz Tönjes, Radebeul  
Dipl.-Chem. Dr. Karlheinz Heidenbluth, Radebeul  
Dr. Joachim Schmidt, Magdeburg

## Verfahren zur Herstellung von $\beta$ -Isoindolinoketonen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Isoindolinoketonen der allgemeinen Formel I, worin Y für ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe,  $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder den Phenylrest,  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl- oder Aryloxygruppen stehen und  $R_3$  einen Alkyl-, Aralkyl- oder substituierten oder unsubstituierten Arylrest bedeutet, wobei  $R_2$  und  $R_3$  auch zu einem gesättigten, isocyclischen Sechsering geschlossen sein können.

N-substituierte  $\beta$ -Aminoketone sind mit verschiedenen Indikationen in die Therapie eingeführt worden, so als Lokalanästhetika, Analgetika oder antinikotinwirksame Verbindungen.  $\beta$ -Aminoketone, die sich vom Isoindolin ableiten, wurden jedoch noch nicht beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel I (siehe Blatt I, Formeln I bis V) wertvolle pharmakologische Eigenschaften zeigen; ferner sind wichtige Vorprodukte zur Herstellung von Isoindolinopropanolen. Erfindungsgemäß erhält man die  $\beta$ -Isoindolinoketone in der Weise, daß man entweder

- a) ein Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C an ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton der Formel III addiert oder, falls Y für Wasserstoff steht,
- b) ein  $\beta$ -primäres Aminoketon der Formel IV in Dimethylformamid/Triäthylamin bei 60 bis 100°C mit  $\alpha$ -Xylylenchlorid oder -bromid zur Reaktion bringt, oder, falls  $R_1$  für Wasserstoff steht,
- c) das Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff

oder die Nitrogruppe steht, mit einem Keton der Formel V, worin  $R_2$  und  $R_3$  die obengenannte Bedeutung haben, in Gegenwart einer Mineralsäure und unter Zusatz von Formaldehyd unter den Bedingungen der Mannich-Kondensation umsetzt.

In den nachfolgenden Beispielen wird das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert:

### Beispiel 1:

- Ein Gemisch von 15,6 g Isoindolin-hydrochlorid, 4,5 g Paraformaldehyd, 15,5 g 4-Chloracetophenon, 100 ml abs. Äthanol und 0,25 ml konz. HCl wird 2 bis 3 Std. am Rückfluß gekocht, wobei man nach etwa 30 Min. weitere 3 g Paraformaldehyd zusetzt. Nach dem Erkalten wird das Hydrochlorid abgesaugt und mit Aceton gewaschen.
- $\beta$ -Isoindolino-4-chlorpropiophenon-hydrochlorid  
F 213 bis 215°C (aus Äthanol oder Wasser)  
 $C_{17}H_{17}Cl_2NO$  (322, 23); berechnet N 4,35%, gefunden N 4,47%.

### Beispiel 2:

- Ein Gemisch von 39,33 g 5-Nitroisoindolin-sulfat, 44 g Aceton, 11,5 ml 40%iger Formaldehydlösung und 50 ml Wasser wird 6 Std. am Rückfluß gekocht; nach Vertreiben des überschüssigen Acetons im Vakuum wird mit Äther überschichtet und unter guter Kühlung alkalisiert. Aus dem Ätherextrakt fällt man mit trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid und kristallisiert aus Äthanol um.
- 4-(5-Nitroisoindolino)-butanon-(2)-hydrochlorid; Zers. ab

170 °C.

$C_{13}H_{15}ClN_2O_3$  (270,72); berechnet N 10,35%, gefunden N 10,60%.

## Beispiel 3:

Zur Lösung von 7,9 g o-Xylylenbromid in 20 ml Dimethylformamid tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur das Gemisch von 4,5 g  $\beta$ -Aminopropiophenon, 5 ml Dimethylformamid und 12 ml Triäthylamin, wobei die Temperatur auf etwa 60 °C ansteigt; man rührt noch 2 Std. bei 40 bis 60 °C, verdünnt mit Wasser auf 150 ml und extrahiert erschöpfend mit Benzol. Aus der benzolischen Lösung erhält man mit trockenem Chlorwasserstoff das Hydrochlorid, das aus wenig Äthanol/Aceton (3:1) umkristallisiert wird.

2-Isoindolinoäthyl-phenylketon-hydrochlorid; F.: 175 bis 177 °C.

$C_{17}H_{19}ClNO$  (287,77); berechnet N 4,86%, gefunden N 4,74%.

## Beispiel 4:

Zu 41,6 g Benzalacetophenon tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 24 g Isoindolin und erwärmt anschließend 2 Std. auf dem Dampfbad; nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Essigester gewaschen und umkristallisiert.

(2-Isoindolino-2-phenyläthyl)-phenylketon; F.: 124 bis 126 °C (aus Essigester)  $C_{23}H_{21}NO$  (327,40)

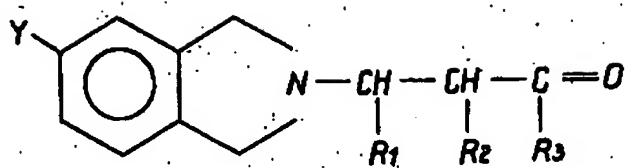
	C	H	N
berechnet	84,70	6,47	4,28
gefunden	84,37	6,48	4,51

Hierzu 1 Blatt Formeln, 1 Blatt Tabellen

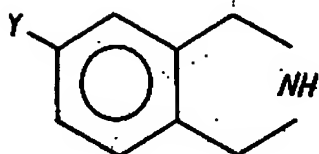
Weitere Beispiele für Verfahrensprodukte der Formel I finden sich in der Tabelle.

## Patentanspruch:

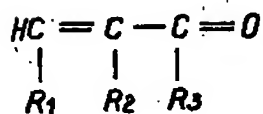
- Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Isoindolinaketonen der allgemeinen Formel (siehe Blatt I, Formeln I bis V), worin Y für ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe,  $R_1$  für ein Wasserstoffatom oder den Phenylrest,  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl- oder Aryloxygruppen stehen und  $R_3$  einen Alkyl-, Aroalkyl- oder substituierten oder unsubstituierten Aryl-Rest bedeutet, wobei  $R_2$  und  $R_3$  auch zu einem gesättigten, isocyclischen Sechsering geschlossen sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder
- a) ein Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100 °C an ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton der Formel III addiert oder, falls Y für Wasserstoff steht,
  - b) ein  $\beta$ -primäres Aminoketon der Formel IV in Dimethylformamid/Triäthylamin bei 60 bis 100 °C mit o-Xylylenchlorid oder -bromid zur Reaktion bringt oder, falls  $R_1$  Wasserstoff bedeutet,
  - c) das Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, mit einem Keton der Formel V, worin  $R_2$  und  $R_3$  die obengenannte Bedeutung haben, in Gegenwart einer Mineralsäure und Zusatz von Formaldehyd unter den Bedingungen der Mannich-Kondensation umsetzt.



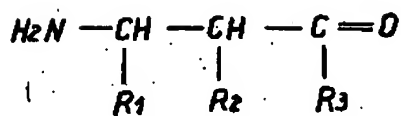
(I)



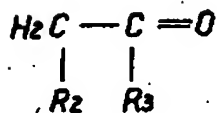
(II)



(III)



(IV)



(V)

Tabelle:

Weitere Verfahrensprodukte der allgemeinen Formel I

Bei- spiel	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Schmp. °C (Lösungsmittel)	Summenformel (Mol.-Gew.)	N-Best. ber./gef.
5	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	165 bis 167 (Äthanol/ Aceton)	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ClNO (225,71)	6,21 6,04
6	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	118 bis 120 (Aceton)	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO (239,73)	5,84 5,87
7	H	H	-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	180 bis 183 (Äthanol)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClNO (265,77)	5,27 5,30
8	-NO <sub>2</sub>	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	270 (Zers.) (Wasser)	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (332,79)	8,42 8,62
9	H	H	H	-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	169 bis 172 (Butanol)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClNO (337,83)	4,14 3,92
10	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85 bis 86 (Petroläther)	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO (265,32)	5,28 4,95
11	H	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OH	204 bis 208 (Wasser)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub> (303,77)	4,61 4,70
12	H	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OCH <sub>3</sub>	201 bis 205 (Wasser)	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub> (317,80)	4,41 4,10
13	H	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	164 (Wasser)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>2</sub> (345,86)	4,06 4,14
14	-NO <sub>2</sub>	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	206 bis 208 (Wasser)	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (390,86)	7,17 7,13
15	H	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	148 (Wasser)	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>2</sub> (359,87)	3,90 3,78
16	H	H	H	-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -3,4- (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	195 bis 200 (Äthanol)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub> (347,83)	4,03 3,97
17	H	H	-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	163 bis 164 (Dioxan)	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClNO <sub>2</sub> (379,88)	3,69 3,47
18	H	H	-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> p-Cl	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	152 bis 153 (Essigester)	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (414,32)	3,38 3,59

Best Available Copy